

## 一种光学活性氨氯地平的拆分方法

### 技术领域

本发明涉及一种消旋体氨氯地平的化学拆分方法。

5

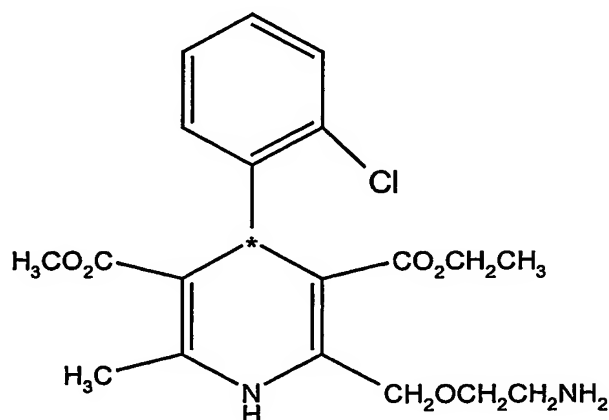
### 背景技术

氨氯地平是钙离子拮抗剂，临床用于治疗高血压和稳定型心绞痛。目前临床上应用的氨氯地平主要为消旋体，据 Arrowsmith, J.E.; et al. J. Med. Chem (1986) 29:1696-1702 报道，其药理活性

10 主要成分是 (S) - (-) - 氨氯地平，其钙离子拮抗活性大约是 (R) - (+) - 氨氯地平的 1000 倍、消旋体的 2 倍；Young, J.W., WO93/10779 报道使用 (S) - (-) - 氨氯地平相对于使用消旋氨氯地平可以减少肢端水肿、头痛、头晕等副作用。因此采用 (S) - (-) - 氨氯地平治疗高血压和稳定型心绞痛具有很好的市场前景。另一对映体 (R) -

15 (+) - 氨氯地平具有治疗动脉粥样硬化的活性。

氨氯地平化学结构式如下：



制备氨氯地平对映体的方法主要是拆分消旋氨氯地平。辉瑞公司的 WO95/25722 专利申请提供了一个以 D 或 L-酒石酸为拆分剂,二甲基亚砜为溶剂,直接拆分氨氯地平得到氨氯地平对映体的方法,其不足之处是溶剂二甲基亚砜沸点高,为 189℃,在生产过程中易造成  
5 溶剂不易回收的问题。Sepracor 公司的 WO 03 / 035623 专利申请描述了一种以 D 或 L-酒石酸为拆分剂,以 N, N-二甲基乙酰胺为溶剂,直接拆分氨氯地平消旋体的方法,但 N, N-二甲基乙酰胺 (DMAC)沸点 164~166℃,沸点高不易回收,且 DMAC 为二类溶剂 (Guidance for Industry IMPURITIES: RESIDUAL SOLVENTS, FDA,  
10 May 15, 2001),毒性大,生产过程中易造成严重的污染。

### 发明内容

本发明力求寻找一种适合工业化生产氨氯地平对映体的方法。

本发明提供一个由消旋氨氯地平制备 (S) - (-) - 氨氯地平  
15 和(R) - (+) - 氨氯地平对映体的方法。

在一个实施方案中,将消旋氨氯地平和 L - (+) - 酒石酸溶解于含有 2 - 丁酮的有机溶剂中,反应产生 (S) - (-) - 氨氯地平 L - (+) - 酒石酸盐的沉淀,分离沉淀后,再采用低级醇溶剂进行重结晶,得到固体,然后加入卤代低级烷烃,用碱溶液中和,得到 (S)  
20 - (-) - 氨氯地平。

有机溶剂指的是 2 - 丁酮或 2 - 丁酮与助溶剂的混合溶剂。

助溶剂可以选自甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮、2 - 戊酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、甲酸乙酯、二氯甲烷或氯仿。

消旋氨氯地平与 L - (+) - 酒石酸的摩尔比为 1: 0.25~0.8,

优选 1: 0.5。

低级醇溶剂选自乙醇、甲醇或异丙醇。

在另一个实施方案中,将消旋氨氯地平与 D-(-)-酒石酸溶解于含有 2-丁酮的有机溶剂中,反应产生(R)-(+)-氨氯地平 D-(-)-酒石酸盐的沉淀,分离沉淀后,再采用低级醇溶剂进行重结晶,得到固体,然后加入卤代低级烷烃,用碱溶液中和,得到(R)-(+)-氨氯地平。

有机溶剂指的是 2-丁酮或 2-丁酮与助溶剂的混合溶剂。

助溶剂可以选自甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮、2-戊酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、甲酸乙酯、二氯甲烷或氯仿。

消旋氨氯地平与 D-(-)-酒石酸的摩尔比为 1: 0.25 ~ 0.8,

优选 1: 0.5。

低级醇溶剂选自乙醇、甲醇或异丙醇。

氨氯地平对映体检测方法:

通过手性柱 HPLC 测定光学纯度,采用 Ultron ES-OVM 手性柱,卵类粘蛋白: 15cm; 流速: 1ml/min; 测定波长: 360nm; 流动相为 0.02mol/L 磷酸氢二钠 (PH7): 乙腈=80: 20。样品溶解在乙腈: 水 (50: 50, 0.2mg/ml) 溶液。

本发明所使用的 2-丁酮,沸点 80℃,大量使用后容易回收,且为三类溶剂<sup>①</sup>(Guidance for Industry IMPURITIES: RESIDUAL SOLVENTS,FDA,May 15,2001),毒性小,环境污染小,适合规模生产。

### 具体实施方式

在一个优选实施方案中, 将消旋氯氮地平 和 L-(+)-酒石酸溶解于含有足够量 2-丁酮的有机溶剂中, 消旋氯氮地平 和 L-(+)-酒石酸优选摩尔比 1: 0.5, 2-丁酮的含量为足以溶解消旋氯氮地平 和 L-(+)-酒石酸的任意含量, 优选是有机溶剂的 50% (体积) 以上, 反应产生 (S)-(-)-氯氮地平 L-(+)-酒石酸盐的沉淀, 过滤, 所得固体优选用乙醇重结晶, 再用氢氧化钠溶液中和, 得到 (S)-(-)-氯氮地平。

在另一个优选实施方案中, 将消旋氯氮地平 和 D-(-)-酒石酸溶解于含有足够量 2-丁酮的有机溶剂中, 消旋氯氮地平 和 D-(-)-酒石酸优选摩尔比 1: 0.5, 2-丁酮的含量为足以溶解消旋氯氮地平 和 D-(-)-酒石酸的任意含量, 优选是有机溶剂的 50% (体积) 以上, 反应产生 (R)-(+)-氯氮地平 D-(-)-酒石酸盐的沉淀, 过滤, 所得固体优选用乙醇重结晶, 再用氢氧化钠溶液中和, 得到 (R)-(+)-氯氮地平。

#### 15 实施例一 (S)-(-)-氯氮地平的制备

将 5 克 (0.012mol) 氯氮地平溶于 40ml 2-丁酮中, 加入溶有 1.0 克 (0.06mol) L-(+)-酒石酸的 60ml 2-丁酮溶液, 室温搅拌反应 1 小时, 析出沉淀, 过滤, 用少量 2-丁酮洗涤, 得 2.1 克固体。将母液蒸馏回收 2-丁酮, 将所得固体在乙醇中重结晶, 得 (S)-(-)-氯氮地平 L-(+)-酒石酸盐 1.7 克。

在 1.7 克 (S)-(-)-氯氮地平 L-(+)-酒石酸盐中, 加入二氯甲烷 18ml, 2N 氢氧化钠溶液 10 ml, 搅拌反应 30 分钟, 静置, 分出有机层, 加入适量无水碳酸钠干燥, 过滤, 用少量二氯甲烷洗涤滤饼, 将滤液减压浓缩, 加入适量正己烷, 搅拌结晶, 过滤, 真

空干燥过夜，得(S)-(-)-氯氯地平 1.2 克。利用手性柱 HPLC 测定其对映体过量值(ee)为 99.0%，收率 48%。

#### 实施例二 (R)-(+)-氯氯地平的制备

5 将 5 克(0.012mol)氯氯地平溶于 40ml 2-丁酮中，加入溶有 1.0 克(0.06mol) D-(-)-酒石酸的 50ml 2-丁酮溶液，室温搅拌反应 1 小时，析出沉淀，过滤，用少量 2-丁酮洗涤，得 2.3 克固体。将母液蒸馏回收 2-丁酮，将所得固体在乙醇中重结晶，得(R)-(+)-氯氯地平 D-(-)-酒石酸盐 1.8 克。

10 在 1.8 克(R)-(+)-氯氯地平 D-(-)-酒石酸盐中，加入二氯甲烷 20ml，2N 氢氧化钠溶液 10 ml，搅拌反应 30 分钟，静置，分出有机层，加入适量无水碳酸钠干燥，过滤，用少量二氯甲烷洗涤滤饼，将滤液减压浓缩，加入适量正己烷，搅拌结晶，过滤，真空干燥过夜，得(R)-(+)-氯氯地平 1.3 克。利用手性柱 HPLC 测定其对映体过量值(ee)为 98.8%，收率 52%。

#### 15 实施例三 (S)-(-)-氯氯地平的制备

实施方法同实施例一，将 L-(+)-酒石酸的加入量改为 0.5 克，得(S)-(-)-氯氯地平 0.9 克。利用手性柱 HPLC 测定其对映体过量值(ee)为 98.7%。

#### 实施例四 (S)-(-)-氯氯地平的制备

20 实施方法同实施例一，将 L-(+)-酒石酸的加入量改为 1.6 克，得(S)-(-)-氯氯地平 1.0 克。利用手性柱 HPLC 测定其对映体过量值(ee)为 95.2%。

#### 实施例五 (S)-(-)-氯氯地平的制备

实施方法同实施例一，溶剂换为下表中的助溶剂与 2-丁酮的混

合溶剂。

助溶剂	助溶剂体积 ( $V_{\text{助溶剂}}/V_{\text{总溶剂}}$ ) %	(S) - (-) - 氯氯地平 ee %
水	0.1	98.5
乙醇	1	95.2
丙酮	1	96
乙酸乙酯	5	94.3
二氯甲烷	3	95.6

## 权 利 要 求

1、一种 (S) - (-) - 氯氮地平 的制备方法，其特征是将消旋氯氮地平 和 L - (+) - 酒石酸溶解于含有 2 - 丁酮的有机溶剂中，  
5 反应产生 (S) - (-) - 氯氮地平 L - (+) - 酒石酸盐的沉淀，  
分离沉淀后，再采用低级醇溶剂进行重结晶，得到固体，然后加入卤代低级烷烃，用碱溶液中和，得到 (S) - (-) - 氯氮地平。

2、根据权利要求 1 所述的 (S) - (-) - 氯氮地平 的制备方法，其特征是有机溶剂是 2 - 丁酮或 2 - 丁酮与助溶剂的混合溶剂。

10 3、根据权利要求 2 所述的 (S) - (-) - 氯氮地平 的制备方法，其特征是助溶剂选自甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮、2 - 戊酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、甲酸乙酯、二氯甲烷或氯仿。

4、根据权利要求 1 所述的 (S) - (-) - 氯氮地平 的制备方法，其特征是消旋氯氮地平 与 L - (+) - 酒石酸的摩尔比为 1: 0.25 ~  
15 0.8。

5、根据权利要求 4 所述的 (S) - (-) - 氯氮地平 的制备方法，其特征是消旋氯氮地平 与 L - (+) - 酒石酸的摩尔比为 1: 0.5。

6、根据权利要求 1 所述的 (S) - (-) - 氯氮地平 的制备方法，其特征是低级醇溶剂选自乙醇、甲醇或异丙醇。

20 7、一种 (R) - (+) - 氯氮地平 的制备方法，其特征是将消旋氯氮地平 和 D - (-) - 酒石酸溶解于含有 2 - 丁酮的有机溶剂中，  
反应产生 (R) - (+) - 氯氮地平 D - (-) - 酒石酸盐的沉淀，分离沉淀后，再采用低级醇溶剂进行重结晶，得到固体，然后加入卤代低级烷烃，用碱溶液中和，得到 (R) - (+) - 氯氮地平。

8、根据权利要求 7 所述的 (R) - (+) - 氯氯地平的制作方法,其特征是有机溶剂是 2-丁酮或 2-丁酮与助溶剂的混合溶剂。

9、根据权利要求 8 所述的 (R) - (+) - 氯氯地平的制作方法,其特征是助溶剂选自甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮、2-戊酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、甲酸乙酯、二氯甲烷或氯仿。

10、根据权利要求 7 所述的 (R) - (+) - 氯氯地平的制作方法,其特征是消旋氯氯地平与 D-( - )-酒石酸的摩尔比为 1:0.25 ~ 0.8。

11、根据权利要求 10 所述的 (R) - (+) - 氯氯地平的制作方法,其特征是消旋氯氯地平与 D-( - )-酒石酸的摩尔比为 1:0.5。

12、根据权利要求 7 所述的 (R) - (+) - 氯氯地平的制作方法,其特征是低级醇溶剂选自乙醇、甲醇或异丙醇。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/001412

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D211/90

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D211/90 C07D211/86 C07D211

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, WPI, PAJ, CA, CNKI, CPRS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1067055C (PFIZ) PFIZER RES & DEV CO NV SA), 13.June.2001 (13.06.2001), whole document	1-12
A	CN1100038C (Zhang Xitian), 29.Jan.2003 (29.01.2003), whole document	1-12
A	EP0331315A2 (Pfizer Limited), 06.September.1989 (06.09.1989), whole document	1-12
A	WO03/035623A1 (Sepracor, INC), 01.May.2003 (01.05.2003), whole document	1-12
A	US6057344A (Sepracor, INC), 02May.2000 (02.05.2003), whole document	1-12
A	Journal of Analytical Science, Vol.19, No.1, Mar., 2003, "Enantiomeric Separation of Amlodipine by High Performance Capillary Electrophoresis", p33-35	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

23.Feb.2005 (23.02.2005)

Date of mailing of the international search report

17 · MAR 2005 (17 · 03 · 2005)

Name and mailing address of the ISA/CN

6 Xitucheng Road., Jimen Bridge, Haidian District,  
100088, Beijing, China

Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Telephone No. 86-10-62085625



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2004/001412

Patent document cited in report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN1067055C	13.06.2001	WO9525722A1	28.09.1995
		AU1949395A	09.10.1995
		FI9603775A	23.09.1996
		ZA9502362A	29.11.1996
		NO9603991A	19.11.1996
		EP0751938A1	08.01.1997
		CZ9602784A3	12.03.1997
		AU677765b	01.05.1997
		BR9507137A	30.09.1997
		JP9510707T	28.10.1997
		NZ282404A	24.11.1997
		HU76290A	28.07.1997
		KR97701697A	12.04.1997
		EP0751938B1	13.05.1998
		US5750707A	12.05.1998
		DE69502486E	18.06.1998
		ES2116737T3	16.07.1998
		HU214720B	28.05.1998
		JP2843681B2	06.01.1999
		IL113008A	14.07.1999
		CA2186263C	11.05.1999
		NO306110B	20.09.1999
		MX9604299A1	01.05.1998
		US6046338A	04.04.2000
		RU2132845C1	10.07.1999
		KR188980b1	01.06.1999
		CZ287324B6	11.10.2000
		CN1144523A	05.03.1997
		TW448156A	01.08.2001
CN1100038C	29.01.2003	US6646131B2	11.11.2003
		CN1267669A	27.09.2000
		WO0160799A1	23.08.2001
		AU200118494A	27.08.2001
		EP1258477A1	20.11.2002
EP0331315A2	06.09.1989	US2003028031A1	06.02.2003
		PT89836A	04.10.1989
		JP1254661A	11.10.1989

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2004/001412

Patent document cited in report	Publicaion date	Patent family member(s)	Publication date
WO03/035623A1	01.05.2003	DK8900868A	28.08.1989
		FI8900888A	28.08.1989
		KR2004062575A	07.07.2004
		US2003130321A1	10.07.2003
		EP1448527A1	25.08.2004
		AU2002363003A1	06.05.2003
US6057344A	02.05.2003	CZ200400531A3	13.10.2004
		-	-

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/001412

## A. 主题的分类

C07D211/90

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D211/90 C07D211/86 C07D211

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

EPODOC, WPI, PAJ, CA, CNKI, CPRS

## C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN1067055C (辉瑞研究与发展公司), 13.6 月.2001 (13.06.2001), 全文	1-12
A	CN1100038C (张喜田), 29.1 月.2003 (29.01.2003), 全文	1-12
A	EP0331315A2 (Pfizer Limited), 06.9 月.1989 (06.09.1989), 全文	1-12
A	WO03/035623A1 (Sepracor, INC), 01.5 月.2003 (01.05.2003), 全文	1-12
A	US6057344A (Sepracor, INC), 02.5 月.2000 (02.05.2000), 全文	1-12
A	分析科学学报, 第 19 卷第 1 期, 2003 年 2 月出版, 姜廷福等, “氨基地平对映体的 高效毛细管电泳手性拆分”, 第 33-35 页	1-12

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇  
引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引  
用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了  
理解发明之理论或原理的在后文件“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的  
发明不是新颖的或不具有创造性“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件  
结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时,  
要求保护的发明不具有创造性

“&amp;” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

23.2 月.2005 (23.02.2005)

国际检索报告邮寄日期

17.3 月.2005 (17.03.2005)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权肖鹏

电话号码: (86-10)62085625

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2004/001412

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1067055C	13.06.2001	WO9525722A1	28.09.1995
		AU1949395A	09.10.1995
		FI9603775A	23.09.1996
		ZA9502362A	29.11.1996
		NO9603991A	19.11.1996
		EP0751938A1	08.01.1997
		CZ9602784A3	12.03.1997
		AU677765b	01.05.1997
		BR9507137A	30.09.1997
		JP9510707T	28.10.1997
		NZ282404A	24.11.1997
		HU76290A	28.07.1997
		KR97701697A	12.04.1997
		EP0751938B1	13.05.1998
		US5750707A	12.05.1998
		DE69502486E	18.06.1998
		ES2116737T3	16.07.1998
		HU214720B	28.05.1998
		JP2843681B2	06.01.1999
		IL113008A	14.07.1999
		CA2186263C	11.05.1999
		NO306110B	20.09.1999
		MX9604299A1	01.05.1998
		US6046338A	04.04.2000
		RU2132845C1	10.07.1999
		KR188980b1	01.06.1999
		CZ287324B6	11.10.2000
		CN1144523A	05.03.1997
		TW448156A	01.08.2001
CN1100038C	29.01.2003	US6646131B2	11.11.2003
		CN1267669A	27.09.2000
		WO0160799A1	23.08.2001
		AU200118494A	27.08.2001
		EP1258477A1	20.11.2002
		US2003028031A1	06.02.2003
EP0331315A2	06.09.1989	PT89836A	04.10.1989
		JP1254661A	11.10.1989

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2004/001412

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO03/035623A1	01.05.2003	DK8900868A	28.08.1989
		FI8900888A	28.08.1989
		KR2004062575A	07.07.2004
		US2003130321A1	10.07.2003
		EP1448527A1	25.08.2004
		AU2002363003A1	06.05.2003
US6057344A	02.05.2003	CZ200400531A3	13.10.2004
		-	-